

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



12

# DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

Numéro de dépôt: 87401644.7

Date de dépôt: 10.07.87

Int. Cl.<sup>4</sup>: C 07 C 65/36  
 C 07 C 65/17, C 07 C 59/86,  
 C 07 C 59/54

Priorité: 17.07.86 FR 8610423

Date de publication de la demande:  
16.03.88 Bulletin 88/11

Etats contractants désignés:  
 AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI NL SE

Demandeur: CENTRE INTERNATIONAL DE  
 RECHERCHES DERMATOLOGIQUES C.I.R.D.  
 Groupement d'Intérêt Economique dit:  
 Sophia Antipolis  
 F-06560 Valbonne (FR)

Inventeur: Malignan, Jean  
 8, rue Halevy  
 F-93290 Tremblay les Gonesse (FR)

Lang, Gérard  
 44, avenue Lacour  
 F-95210 Saint Gratien (FR)

Malle, Gérard  
 18, Grande rue  
 F-77580 Villiers sur Morin (FR)

Restle, Serge  
 140, rue Anatole France  
 F-93600 Aulnay-sous-Bois (FR)

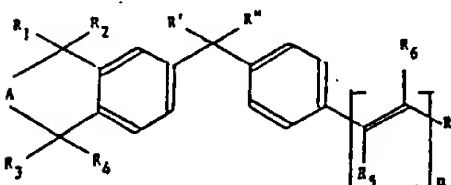
Shroot, Braham Villa 35  
 Hameaux de Val Bosquet Chemin de Val-Bosquet  
 F-06600 Antibes (FR)

Mandataire: Nony, Michel et al  
 29, rue Cambacérès  
 F-75008 Paris (FR)


Le titre de l'invention a été modifié (Directives relatives à l'examen pratiqué à l'OEB, A-III, 7.3)

Dérivés bicycliques aromatiques, leur procédé de préparation et leur utilisation en médecine humaine et vétérinaire et en cosmétique.

Composés bicycliques aromatiques, de formule :



dans laquelle:  
 n est 0 ou 1,  
 R' représente H, OH, alkoxy C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ou acyloxy C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>  
 R'' représente H ou alkoxy C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>  
 ou R' et R'', pris ensemble forment un radical oxo (=O),  
 méthano (=CH<sub>2</sub>) ou hydroxyimino (=N-OH),  
 R représente -CH<sub>2</sub>OH ou -COR<sub>7</sub>,

R<sub>7</sub> représentant H, -OR<sub>8</sub> ou 

R<sub>8</sub> représentant H, alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, monohydroxyalkyle, polyhydroxyalkyle, aryle ou aralkyle éventuellement substitué(s) ou un reste d'un sucre ou encore le radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-N<<sup>r'</sup><sub>r''</sub>, p étant

1, 2 ou 3 et r' et r'' représentant H, alkyle inférieur, monohydroxyalkyle éventuellement interrompu par un hétéroatome, polyhydroxyalkyle, aryle ou benzyle éventuellement substitué(s), un reste d'acide aminé ou de sucre aminé ou pris ensemble forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle,  
 A représente méthylène ou diméthylène, substitué ou non par un alkyle inférieur,  
 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent H ou alkyle inférieur,  
 R<sub>1</sub> et R<sub>3</sub> pris ensemble pouvant former un radical méthylène ou diméthylène, lorsque A représente un radical diméthylène,  
 R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent H ou méthyle,  
 et les sels desdits composés ainsi que leurs isomères optiques et géométriques.

Utilisation comme composé actif dans le domaine pharmaceutique ou cosmétique.

## Description

Nouveaux dérivés bicycliques aromatiques, leur procédé de préparation et leur utilisation en médecine humaine et vétérinaire et en cosmétique.

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés bicycliques aromatiques, leur procédé de  
5 préparation et leur utilisation en médecine humaine et vétérinaire et en cosmétique.

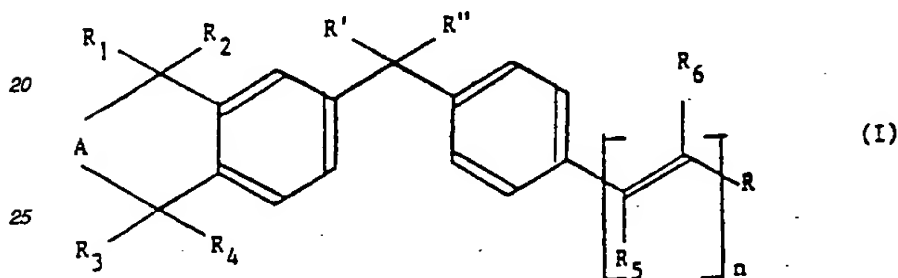
Les composés selon l'invention présentent une activité dans le traitement topique et systémique des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation (différenciation-prolifération) et d'affections dermatologiques (ou autres) à composante inflammatoire et/ou immunoallergique et dans le traitement des maladies de dégénérescence du tissu conjonctif, ainsi qu'une activité anti-tumorale.

10 En outre ces composés peuvent être utilisés dans le traitement de l'atopie qu'elle soit cutanée ou respiratoire et du psoriasis-rhumatoïde.

Ces composés présentent également une bonne activité sur les germes impliqués dans l'acné.

Enfin, ils trouvent une application dans le domaine ophtalmologique notamment dans le traitement des cornéopathies.

15 Les dérivés bicycliques aromatiques selon l'invention peuvent être représentés par la formule générale suivante:



dans laquelle:

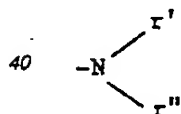
30 n est 0 ou 1,

R' représente un atome d'hydrogène, un radical OH, un radical alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical acyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

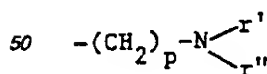
R'' représente un atome d'hydrogène ou un radical alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, ou R' et R'', pris ensemble forment un radical oxo (=O), méthano (=CH<sub>2</sub>) ou hydroxyimino (=N-OH),

35 R représente le radical -CH<sub>2</sub>OH ou le radical -COR<sub>7</sub>,

R<sub>7</sub> représentant un atome d'hydrogène, le radical -OR<sub>8</sub> ou le radical



45 R<sub>8</sub> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone, monohydroxyalkyle, polyhydroxyalkyle, aryle ou aralkyle éventuellement substitué(s) ou un reste d'un sucre ou encore le radical



p étant 1, 2 ou 3 et r' et r'' représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical monohydroxyalkyle éventuellement interrompu par un hétéroatome,

55 un radical polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou benzyle éventuellement substitué(s), un reste d'acide aminé ou de sucre aminé ou pris ensemble forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle,

A représente un radical méthylène ou diméthylène, substitués ou non par un radical alkyle inférieur,

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

60 R<sub>1</sub> et R<sub>3</sub> pris ensemble pouvant former un radical méthylène ou diméthylène, lorsque A représente un radical diméthylène,

R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et les sels desdits composés ainsi que leurs isomères optiques et géométriques.

Par radical alkyle inférieur on doit entendre un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

Parmi les radicaux alkyles inférieurs et ceux ayant jusqu'à 20 atomes de carbone on peut citer les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertibutyle, ethyl-2 hexyle, isooctyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyle.

Par radical monohydroxyalkyle on doit entendre un radical ayant 2 à 6 atomes de carbone notamment un radical hydroxy-2 éthyle, hydroxy-2 propyle ou hydroxy-2 éthoxyéthyle.

Par radical polyhydroxyalkyle, on doit entendre un radical contenant de 3 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles tels que les radicaux dihydroxy-2,3 propyle, dihydroxy-1,3 propyl-2 ou le reste du pentaérythritol.

Comme radical alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone on peut citer le radical méthoxy, isopropoxy, butoxy ou tert-butoxy.

Par radical aryle, on doit entendre un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, -OH, -NO<sub>2</sub>, un radical alkyle inférieur, un radical trifluorométhyle ou une fonction acide carboxylique.

Comme radical aralkyle préféré on peut citer le radical benzyle ainsi que le radical phénéthyle.

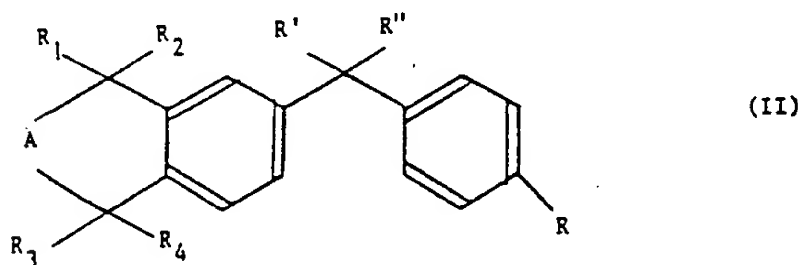
Par reste d'un sucre, on doit entendre un reste dérivant par exemple du glucose, du mannose, de l'érythrose ou du galactose.

Parmi les restes de sucres aminés on peut citer ceux dérivant de glucosamine, de galactosamine, de mannosamine ou de la méglumine..

Lorsque les radicaux r' et r'' pris ensemble forment avec l'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle, celui-ci est de préférence un radical pipéridino, pipérazino, morpholino, pyrrolidino ou (hydroxy-2 éthyl)-4 pipérazino.

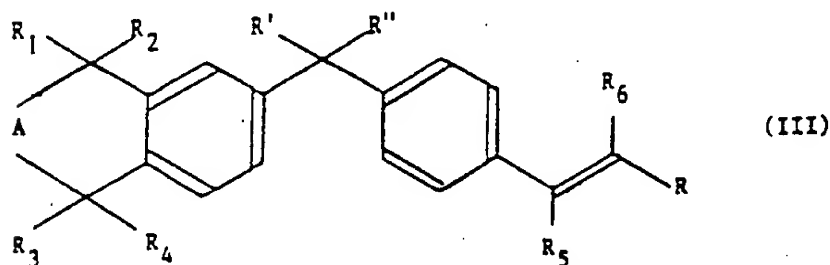
Quand les composés selon l'invention se présentent sous forme de sels, il peut s'agir soit de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux ou encore de zinc, ou d'une amine organique lorsqu'ils comportent au moins une fonction acide libre, soit de sels d'un acide minéral ou organique notamment de chlorhydrate, de bromhydrate ou de citrate lorsqu'ils comportent au moins une fonction amine.

En fonction de la formule (I) ci-dessus, les composés de la présente demande peuvent être soit des dérivés bicycliques benzoïques de formule II soit des dérivés bicycliques cinnamiques de formule III:



dans laquelle:

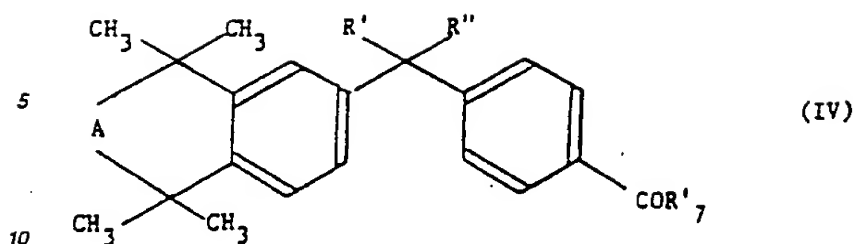
A, R, R<sub>1</sub> à R<sub>4</sub>, R' et R'' ont les mêmes significations que celles données ci-dessus pour la formule I.



dans laquelle:

A, R, R<sub>1</sub> à R<sub>6</sub>, R' et R'' ont les mêmes significations que celles données pour la formule I.

Parmi les composés des formules II et III particulièrement préférés selon l'invention, on peut citer ceux correspondant aux formules IV et V suivantes:

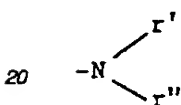


dans laquelle:

A représente le radical  $\text{CH}_3\text{-CH}$  ou le radical diméthylène,

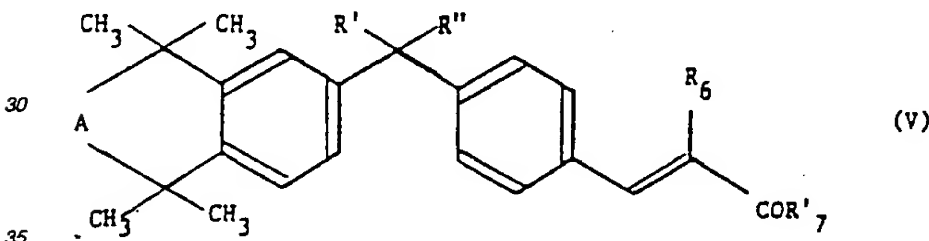
15 R' représente un radical OH et R'' représente un atome d'hydrogène ou R' et R'', pris ensemble, forment un radical oxo (=O),

et R'7 représente un atome d'hydrogène, le radical -OR'8 ou le radical



R'8 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

25 r' représentant un atome d'hydrogène et r'' représentant un radical alkyle inférieur ou un radical phényle substitué ou r' et r'' pris ensemble forment un radical (hydroxy-2 éthyl)-4 pipérazino..

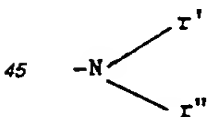


dans laquelle:

A représente le radical  $\text{CH}_3\text{-CH}$  ou le radical diméthylène,

40 R' représente un radical OH et R'' un atome d'hydrogène ou R' et R'', pris ensemble, forment un radical oxo (=O),

R6 représente un atome hydrogène ou un radical méthyle, et R'7 représente -OR'8 ou le radical



R'8 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

50 r' représentant un atome d'hydrogène et r'' représentant un radical alkyle inférieur.

Parmi les composés de formule (I) selon l'invention on peut notamment citer:

- (1) le (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzoate de méthyle,
- (2) l'acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzoïque,
- (3) le (méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzaldéhyde,
- 55 (4) le (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzaldéhyde,
- (5) le (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzoate de méthyle,
- (6) l'acide (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzoïque,
- (7) le (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzaldéhyde,
- (8) le (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5)-1 (hydroxyméthyl-4 phényle)-1 méthanol,
- 60 (9) l'acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl-4 benzoïque,
- (10) l'acide (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) hydroxyméthyl-4 benzoïque,
- (11) le (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) hydroxyméthyl-4 benzoate de méthyle,
- (12) le N-éthyl (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzamide,
- (13) le N-éthyl (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzamide.
- 65 (14) le trans (méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 cinnamate d'éthyle,

- (15) l'acide trans (méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 cinnamique,  
 (16) le trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 cinnamate d'éthyle,  
 (17) l'acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 cinnamique,  
 (18) le trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnamate d'éthyle, 5  
 (19) l'acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnamique,  
 (20) le trans (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnamate d'éthyle,  
 (21) l'acide trans (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnamique,  
 (22) le trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnamate d'éthyle,  
 (23) l'acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnami- 10  
 que,  
 (24) le N-éthyl trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnamide,  
 (25) le N-éthyl trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnamide,  
 (26) le N-éthyl trans (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnamide. 15  
 (27) le trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl-4 cinnamate d'éthyle,  
 (28) l'acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl-4 cinnamique,  
 (29) l'[(hydroxy-2 éthyl)-4'] pipérazino (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzamide,  
 (30) le N-(ditrifluorométhyl-3,5 phényl-1) (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 20  
 benzamide.
- La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des composés de formule (I).  
 Ces composés peuvent être obtenus selon différentes méthodes en fonction de leur structure. Les  
 composés de formule (II) peuvent par exemple être avantageusement préparés selon le schéma réactionnel  
 suivant: 25

30

35

40

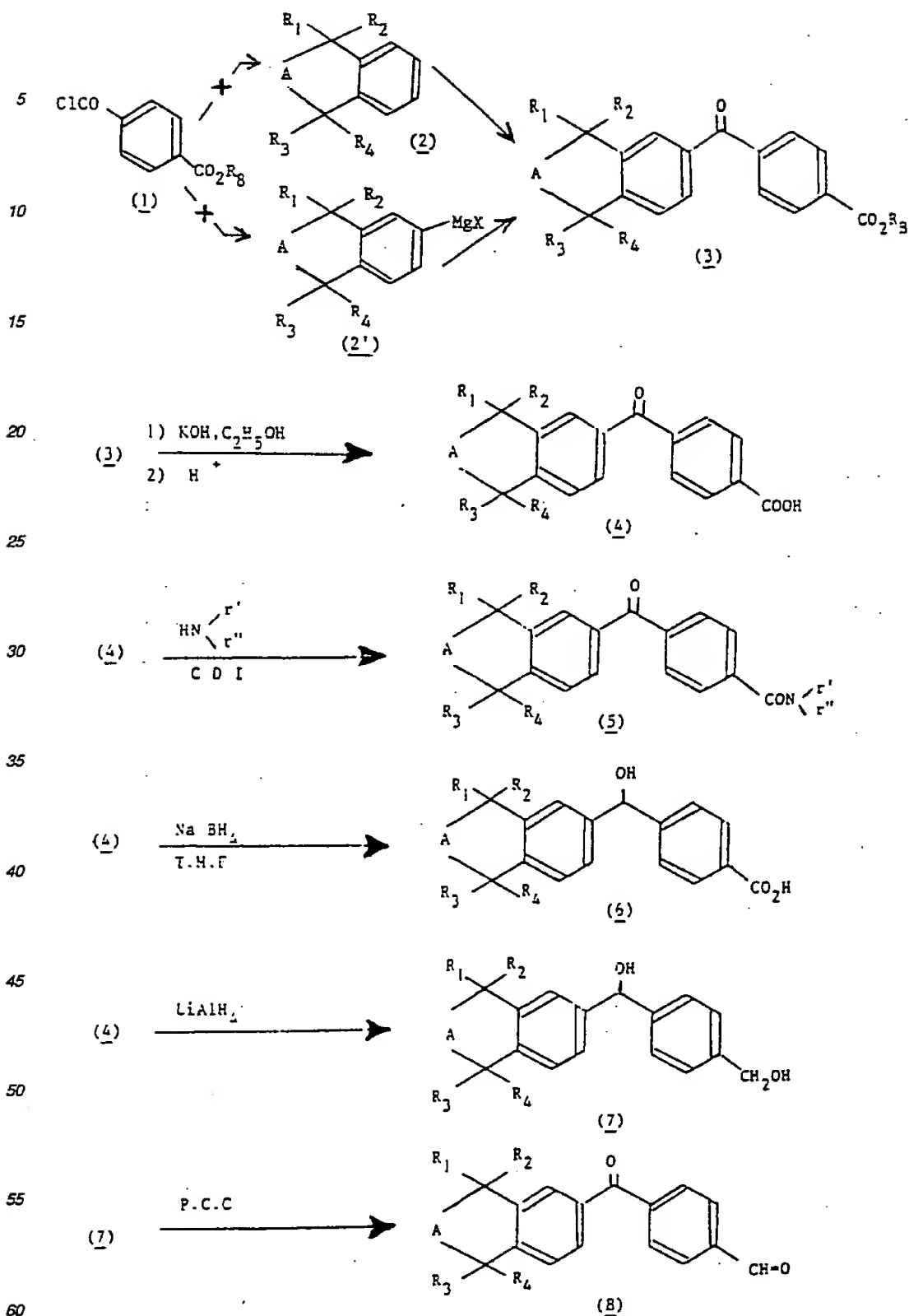
45

50

55

60

65



Le chlorure d'acide alkoxy-carbonyl-4 benzoïque-2 (1) est obtenu au départ d'un paraformyl benzoate d'alkyle qui est oxydé en acide correspondant à l'aide d'un réactif de Jones puis transformé en chlorure



Ces composés présentent également une bonne activité sur les germes impliqués dans l'acné.

Ainsi les composés selon l'invention présentent une bonne activité comédolytique dans le test sur la souris Rhino décrit par BONNE et al dans International Journal of Cosmetic Science 3, 23-28 (1981). Cette expérimentation est effectuée sur la peau de souris hairless rhino, préconisé comme modèle de screening d'agents comédolytiques par VAN SCOTT en 1972.

La présente invention a donc également pour objet des compositions médicamenteuses contenant au moins un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus, ou un de ses sels, ou un de ses isomères optiques ou géométriques.

La présente invention a donc aussi pour objet une nouvelle composition médicamenteuse, destinée notamment au traitement des affections susmentionnées, caractérisée par le fait qu'elle comporte, dans un support pharmaceutique acceptable, au moins un composé de formule (I) et/ou un de ses sels et/ou un de ses isomères optiques ou géométriques.

Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 2µg/kg à 2mg/kg de poids corporel.

Comme support des compositions, on peut utiliser tout support conventionnel; le composé actif se trouvant soit à l'état dissous, soit à l'état dispersé dans le véhicule.

L'administration peut être effectuée par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire. Par voie entérale, les médicaments peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions. Par voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions ou suspensions pour perfusion ou pour injection.

Par voie topique, les compositions pharmaceutiques à base des composés selon l'invention se présentent sous forme d'onguents, de teintures, de crèmes, de pommades, de poudres, de timbres, de tampons imbibés, de solutions, de lotions, de gels, de sprays ou encore de suspensions.

Ces compositions par voie topique peuvent se présenter soit sous forme anhydre, soit sous forme aqueuse selon l'indication clinique.

Par voie oculaire, ce sont particulièrement des collyres.

Les compositions par voie topique ou oculaire contiennent de préférence de 0,0005 à environ 5% en poids d'au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, par rapport au poids total de la composition.

Les composés de formule (I) selon l'invention, trouvent également une application dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire et notamment pour le traitement des peaux à tendance acnéique pour la repousse des cheveux, l'anti-chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la prévention ou le traitement des effets néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches.

La présente invention vise donc également une composition cosmétique contenant, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) ou un de ses sels et/ou un de ses isomères, cette composition se présentant notamment sous forme de lotion, gel, crème, savon ou shampoing.

La concentration en composé de formule (I), dans les compositions cosmétiques, est comprise entre 0,0005 et 2% en poids et de préférence entre 0,01 et 1% en poids.

Les compositions médicamenteuses et cosmétiques, selon l'invention, peuvent contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs de notamment: des agents hydratants, comme la thiamorpholinone et ses dérivés ou l'urée; des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzylcystéamine, leurs sels et leurs dérivés, la tioxolone ou le peroxyde de benzoyle; des antibiotiques comme l'érythromycine et ses esters, la néomycine, les tétracyclines et les polyméthylène-4,5 isothiazolones-3; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le "Minoxidil" (diamino-2,4 pipéridino-6 pyrimidine oxyde-3) et ses dérivés, le Diazoxide (chloro-7 méthyl-3 benzothiadiazine-1,2,4 dioxide-1,1) et le Phénytoïn (diphényl-5,5 imidazolidine dione-2,4); des agents anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens; des caroténoïdes et, notamment le β-carotène; des agents anti-psoriasiques tels que l'anthraline et ses dérivés et les acides eicosatétraynoïque-5,8,11,14 et triynoïque-5,8,11 ainsi que leurs esters et amides; des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des anti-oxydants tels que de l'α-tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples de préparation des composés actifs de formule (I) selon l'invention ainsi que des exemples de compositions les contenant.

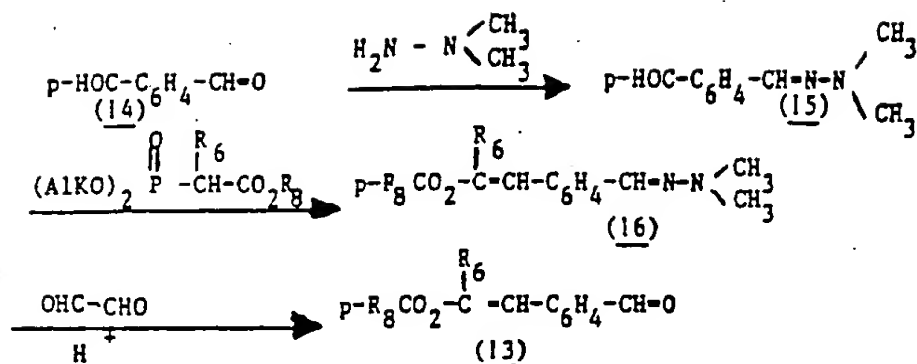
#### EXEMPLE I

Préparation du (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzoate de méthyle.

Composé de formule IV dans laquelle A = -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, R' et R'' = oxo et R'7 = -OCH<sub>3</sub>.

a) Préparation de l'acide méthoxycarbonyl-4 benzoïque.

A une solution de 20g de formyl-4 benzoate de méthyle dans 150cm<sup>3</sup> d'acétone on ajoute, goutte à goutte, une solution contenant 30g de bichromate de potassium, dans 150cm<sup>3</sup> d'eau et 27cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique concentré. On maintient l'agitation pendant deux heures à la température ordinaire. Après évaporation de



Les composés selon l'invention dans lesquels  $\text{R}' = \text{R}'' = \text{H}$  sont obtenus par réduction au zinc des dérivés cétoniques dans l'acide acétique en présence d'acide chlorhydrique.

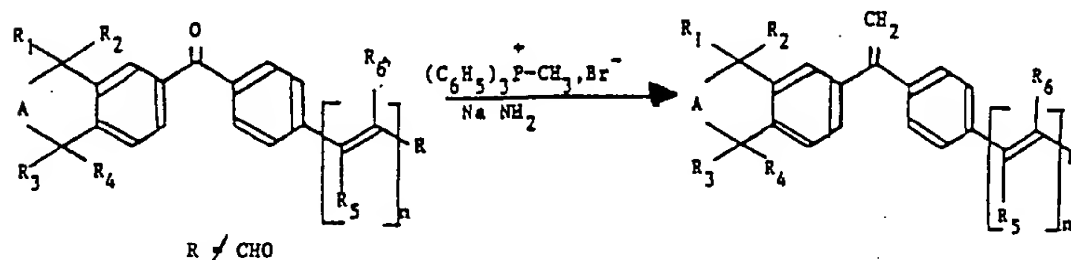
Les réactions de réduction du carbonyle doivent bien entendu être compatibles avec la nature du groupement R. Il peut être souhaitable d'en assurer la protection éventuelle, toutefois la réduction du carbonyle ne soulève aucune difficulté lorsque  $\text{R} = \text{CO}_2\text{H}$ .

Les dérivés acyloxy des composés de formule (I) ( $\text{R}' = \text{acyloxy C}_1\text{-C}_4$  et  $\text{R}'' = \text{H}$ ) sont obtenus en faisant réagir une forme activée d'acide, tel qu'un anhydride ou un chlorure d'acide sur un composé selon l'invention dans lequel  $\text{R}' = \text{OH}$  et  $\text{R}'' = \text{H}$ .

Les dérivés alkoxy des composés de formule (I) ( $\text{R}' = \text{alkoxy C}_1\text{-C}_4$  et  $\text{R}'' = \text{H}$ ) sont de même obtenus à partir des composés de formule (I) ( $\text{R}' = \text{OH}$  et  $\text{R}'' = \text{H}$ ) selon les méthodes connues.

Pour la préparation des dérivés acyloxy et alkoxy il est préférable que le radical R soit une fonction ester, acide ou amide.

Les composés de formule (I) dans laquelle  $\text{R}'$  et  $\text{R}'' = \text{méthano (CH}_2\text{=)}$  sont obtenus par réaction de Wittig selon le schéma réactionnel suivant:



Les composés de formule (I) dans laquelle  $\text{R}'$  et  $\text{R}'' = \text{hydroxyimino (=N-OH)}$  sont obtenus par action de l'hydroxylamine sur les composés carbonyles correspondants.

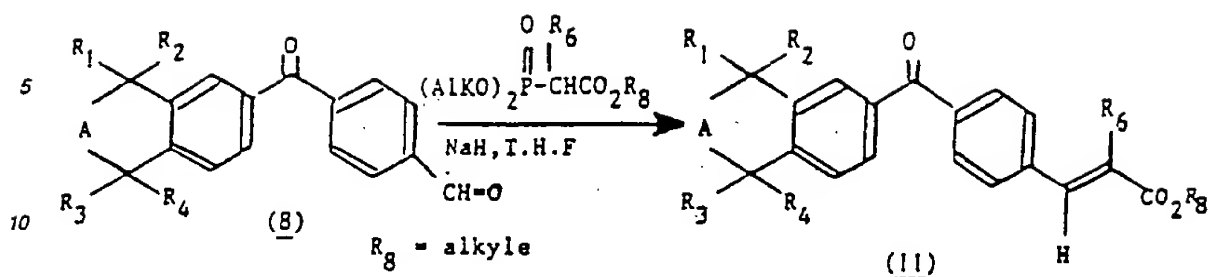
La présente invention a également pour objet, à titre de médicament, les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus.

Ces composés sont actifs dans le test d'inhibition de l'ornithine décarboxylase après induction, par "tape stripping", chez le rat nu [M. Bouclier et al, Dermatologica 169 n°4 (1984)]. Ce test est admis comme mesure d'une action antiproliférative.

Ces composés conviennent particulièrement bien pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation (différenciation-prolifération) ainsi que les affections dermatologiques, ou autres, à composante inflammatoire et/ou immunoallergique notamment:

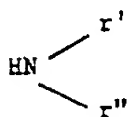
- les acnés vulgaires, comédoniennes ou polymorphes, les acnés séniles, solaires, et les acnés médicamenteuses ou professionnelles,
- les formes étendues et/ou sévères de psoriasis, et les autres troubles de la kératinisation, et notamment les ichtyoses et états ichtyosiformes,
- la maladie de Darier,
- les kératodermies palmo-plantaire,
- les leucoplasies et états leucoplasiformes, le lichen plan,
- toutes proliférations dermatologiques bénignes ou malignes, sévères ou étendues.

Ils sont également actifs dans le traitement des tumeurs, du psoriasis rhumatoïde, des atopies cutanées ou respiratoires ainsi que de certains problèmes ophtalmologiques relatifs aux cornéopathies.

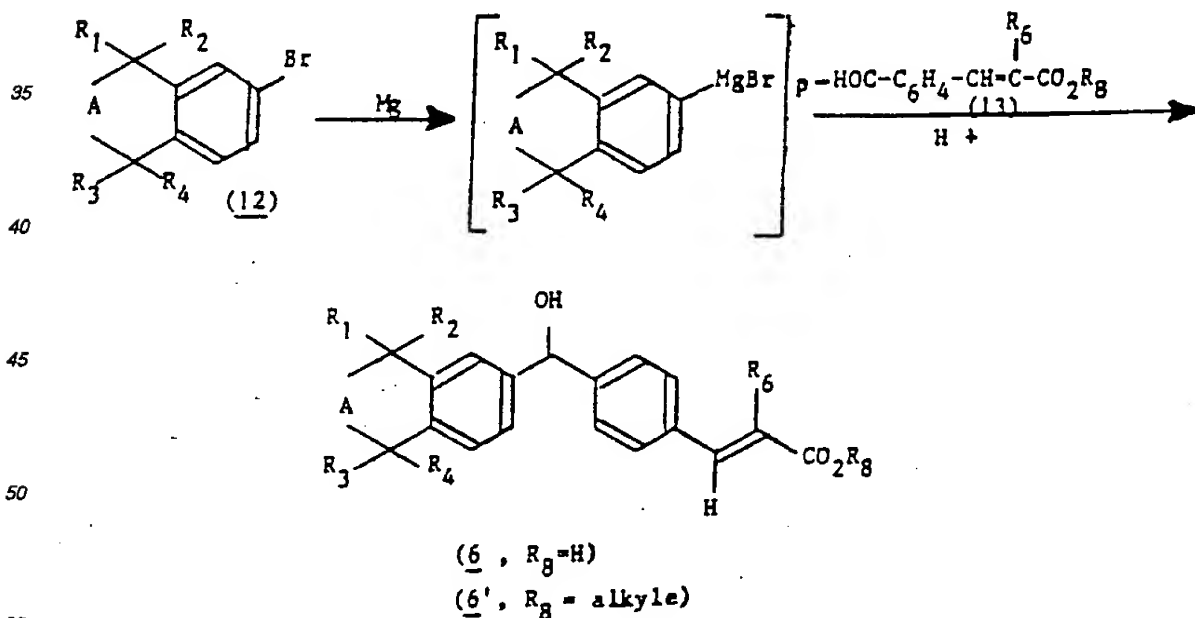


La réaction de Wittig-Horner du céto-aldéhyde (8) avec le phosphonoacétate, substitué ou non, est réalisée en présence d'hydrure de sodium dans un solvant organique tel que le T.H.F.

Le céto-ester insaturé (11) obtenu peut ensuite être transformé comme précédemment en acide correspondant puis en amide par action d'une amine de formule



Les hydroxy-acides de formule (6) et hydroxy-esters (6') des composés de formule (III) peuvent être obtenus par réaction d'un organomagnésien préparé à partir du dérivé bromé (12) sur un formyl-4 cinnamate d'alkyle (13) selon le schéma réactionnel suivant:



Les formyl cinnamates d'alkyle (13) sont obtenus à partir du téréphtalaldéhyde (14) commercial, une des fonctions aldéhydes étant protégée sous forme de diméthylhydrazone. L'aldéhyde (15) ainsi obtenu est ensuite condensé sur un phosphonoacétate d'alkyle dans les conditions de la réaction de Wittig-Horner et la fonction aldéhyde protégée est alors libérée en milieu acide par échange avec le glyoxal pour obtenir le formyl cinnamate d'alkyle (13).

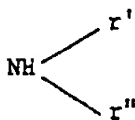
d'acide par action de chlorure de thionyle selon la méthode classique de préparation des chlorures d'acide.

Parmi les produits de départ de formule (2) la tétraline et l'indane sont des produits commerciaux. Le tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthalène (ou tétraméthyl-5,5,8,8 tétraline) est préparé suivant la méthode décrite par H.Q. BRUSON ET J.W. KROGER, J. Am. Chem. Soc., 62, 36-44 (1940). Le méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthalène est obtenu selon la méthode décrite dans J. Org. Chem. 32, 893-901 (1967). Le pentaméthyl-1,1,2,3,3 indane et le tétraméthyl-1,1,3,3 indane sont obtenus selon les méthodes décrites dans le brevet français 1.392.804.

La réaction de condensation du chlorure d'acide alkoxy-carbonyl-4 benzoïque-2 (1) sur le composé aromatique bicyclique (2) est effectuée dans les conditions habituelles de la réaction de Friedel-Crafts, c'est-à-dire en présence de chlorure d'aluminium ou de chlorure stanneux anhydre dans du dichloro-1,2 éthane à une température comprise entre 0° et 25°C sous agitation.

Le ceto-ester (3) peut également être obtenu par réaction de condensation du chlorure d'acide alkoxy-carbonyl-4 benzoïque-2 (1) sur le magnésien du dérivé halogéno aromatique (2') ce dernier étant obtenu dans le THF anhydre au reflux et la condensation étant réalisée à une température d'environ 0°C dans le même solvant.

A partir du ceto-ester (3) on accède par saponification au ceto-acide correspondant (4) qui peut ensuite être transformé en amide de formule (5) par action d'une amine de formule



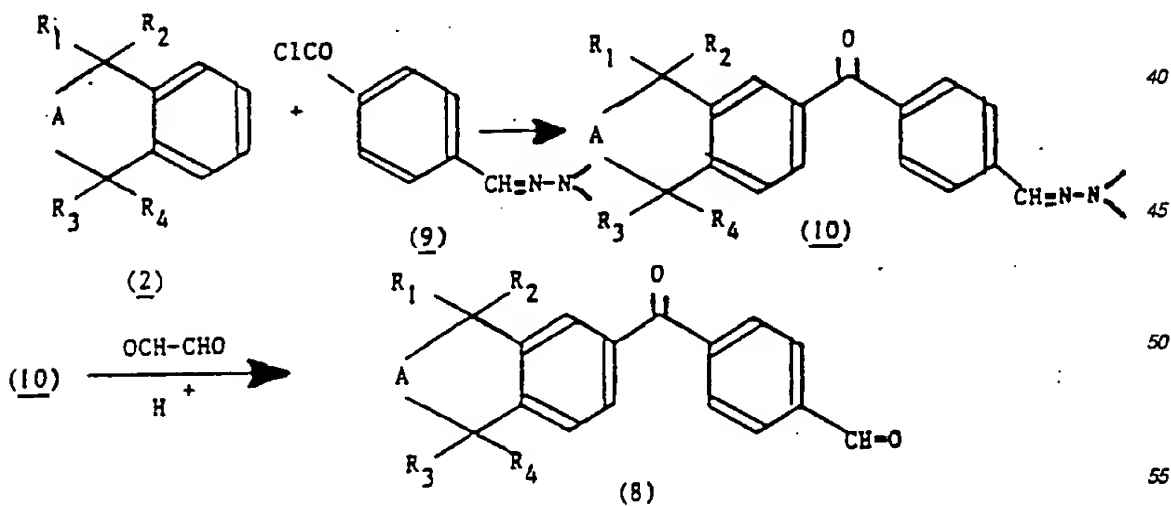
(r' et r'' ayant les mêmes significations que données ci-dessus), en présence de N,N'-carbonyl diimidazole (CDI).

Lorsque R<sub>8</sub> représente un radical monohydroxy ou polyhydroxy-alkyle, il est préférable de préparer le ceto-acide (4) à partir de l'ester méthylique (3) (R<sub>8</sub> = -CH<sub>3</sub>) et ensuite d'estérifier le ceto-acide ainsi obtenu en ceto-ester de l'alcool mono ou polyhydrique choisi selon les méthodes connues.

A partir du ceto-acide (4) la réduction par le borohydrure de sodium dans un solvant organique tel que le T.H.F. permet d'obtenir l'alcool secondaire (6) et la réduction par l'hydrure de lithium aluminium du ceto-acide (4) permet d'accéder au diol (7).

Par oxydation du diol (7) par le chlorochromate de pyridinium (PCC) on accède au ceto-aldéhyde (8).

Le ceto-aldéhyde (8) qui constitue également un intermédiaire pour la préparation des composés de formule (III) peut être également obtenu selon le schéma réactionnel suivant:



Cette méthode consiste à réaliser une réaction de condensation du chlorure d'acide (9), dont la fonction aldéhyde a été préalablement protégée par formation d'une diméthylhydrazone, sur le composé aromatique bicyclique (1) dans les mêmes conditions que celles décrites ci-dessus pour la condensation du chlorure d'acide (2).

La fonction aldéhyde de la benzophénone obtenue (10) est ensuite libérée par échange avec le glyoxal pour conduire avec un bon rendement au ceto-aldéhyde (8).

Les ceto-aldéhydes (8) sont des produits de départ particulièrement utiles pour la synthèse des composés de formule (III) selon le schéma réactionnel suivant:

l'acétone sous pression réduite, le mélange réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle.

La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée. On obtient 11g d'acide méthoxycarbonyl-4 benzoïque brut que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle. Les cristaux sont essorés et séchés. Point de fusion : 222°C. Le spectre de <sup>1</sup>H R.M.N correspond à la structure attendue.

#### b) Préparation du chlorure de l'acide méthoxycarbonyl-4 benzoïque.

Une suspension de 5g de l'acide obtenu en (a) ci-dessus dans 50cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyle est portée pendant trois heures à 40°C. A la fin de la réaction, le milieu est homogène et la solution est concentrée sous pression réduite. Le chlorure d'acide attendu, cristallise sous forme de paillettes roses. Le rendement en chlorure d'acide est quantitatif et ce dernier est directement utilisé pour l'étape suivante.

#### c) Préparation du (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzoate de méthyle.

A une solution agitée à une température de 5°C, de 4,85g (0,0258 mole) de tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthalène et de 5,4g (0,0272 mole) du chlorure d'acide obtenu en (b) ci-dessus dans 250cm<sup>3</sup> de dichloro-1,2-éthane anhydre, on ajoute par petites portions, 5,4g de chlorure d'aluminium. L'agitation est maintenue pendant une demi-heure après la fin de l'addition et le milieu réactionnel est ensuite abandonné une nuit à la température ordinaire. Après avoir versé sur de la glace, la phase organique est décantée et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane.

Les phases organiques sont rassemblées puis lavées à l'aide d'une solution saturée de chlorure d'ammonium et séchées sur sulfate de magnésium.

Ces solutions sont concentrées puis déposées sur une colonne de chromatographie de gel de silice. Le produit attendu est élué au mélange hexane-acétate d'éthyle 9-1.

Après évaporation des phases d'élution, on obtient 3g de produit blanc que l'on recristallise dans l'hexane. Les cristaux sont essorés et séchés. Le (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzoate de méthyle a un point de fusion de 136°C.

Analyse élémentaire: C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>, 1/4 H<sub>2</sub>O

Calculé: C: 77,82 H: 7,38 O: 14,65

Trouvé: 77,53 7,42 14,78

### EXEMPLE II

#### Préparation de l'acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzoïque.

Composé de formule IV dans laquelle A = -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, R' et R'' = oxo, et R<sub>7</sub> = -OH

Un mélange de 1,5g de l'ester obtenu à l'exemple I dans 100cm<sup>3</sup> d'éthanol et 100cm<sup>3</sup> de potasse 6N est porté sous agitation pendant deux heures à 50°C. L'éthanol est ensuite éliminé par évaporation sous vide. La phase aqueuse obtenue est alors acidifiée par addition d'acide chlorhydrique concentré. L'acide attendu précipite et est essoré, puis séché et recristallisé dans un mélange toluène-hexane. On isole ainsi 0,87g d'acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzoïque de point de fusion: 193°C.

Le spectre <sup>1</sup>H R.M.N 250 MHz correspond à la structure attendue.

Analyse élémentaire: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>

Calculé: C: 78,54 H: 7,19 O: 14,27

Trouvé: 78,50 7,23 14,20

### EXEMPLE III

#### Préparation du (méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzaldéhyde.

Composé de formule II dans laquelle A = -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, R<sub>1</sub> et R<sub>3</sub> = -CH<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H, R' et R'' = oxo et R = -CHO.

#### a) Préparation du chlorure de l'acide paraformylbenzoïque dont la fonction aldéhyde est protégée sous forme de diméthylhydrazone.

(i) Préparation de l'acide formyl-4 benzoïque N,N-diméthyl-hydrazone.

A une solution agitée à une température de 30°C, de 49,25g (0,30 mole) de formyl-4 benzoate de méthyle dans 200cm<sup>3</sup> de T.H.F anhydre, on ajoute goutte à goutte 22,8cm<sup>3</sup> de N,N-diméthylhydrazine. L'agitation est maintenue une heure après la fin de l'addition et le solvant est rectifié sous pression réduite.

On obtient 61,15g d'un produit cristallisé jaune dont le spectre de <sup>1</sup>H R.M.N correspond à la structure attendue.

Ce solide est alors solubilisé dans un mélange de 200cm<sup>3</sup> d'éthanol et de 200cm<sup>3</sup> de potasse aqueuse 6N porté à 60°C.

Après 1h30 d'agitation à cette température, l'éthanol est évaporé. La phase aqueuse est diluée dans 1 litre d'eau et la solution obtenue est acidifiée par addition d'acide acétique. L'acide formyl-4 benzoïque N,N-diméthylhydrazone précipite. Il est essoré puis séché et on obtient 44,16g de cristaux jaunes de point de fusion: 61°C. Le spectre <sup>1</sup>H R.M.N correspond à la structure attendue.

(ii) Préparation du chlorure d'acide.

A une suspension de 20g (0,10 mole) de l'acide obtenu ci-dessus dans 300cm<sup>3</sup> de diéthoxyde, on ajoute, sous agitation, 24,85cm<sup>3</sup> de dicyclohexylamine. Après une heure le sel de dicyclohexylamine est essoré puis

séché. On obtient ainsi 44,7g d'un sel de couleur crème de point de fusion :164°C. A une suspension de 11,5g (0,0308 mole) de ce sel dans 250cm<sup>3</sup> de dichloro-1,2 éthane, on ajoute, goutte à goutte 6cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyle. L'agitation est ensuite maintenue une heure puis le précipité de chlorure de dicyclohexylammonium est filtré. Par évaporation du filtrat sous pression réduite, on isole 5,8g d'une poudre brune dont le spectre <sup>1</sup>H R.M.N correspond à la structure attendue. Le chlorure de l'acide paraformyl-4 benzoïque N,N-diméthyl-hydrazone est utilisé sans autre purification pour la suite de la synthèse.

b) Préparation du (méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzaldéhyde N,N-diméthylhydrazone.

A un mélange agité à une température inférieure à 5°C de 3,1g de benzonorbornène dans 100cm<sup>3</sup> de dichloro-1,2 éthane anhydre, on ajoute 4,3g (0,020 mole) de chlorure d'acide obtenu ci-dessus, puis, par petites portions, 4,3g de chlorure d'aluminium. A la fin de l'addition, le mélange est encore agité pendant deux heures, puis versé sur de l'eau glacée. La phase de dichloro éthane est décantée, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le produit obtenu est extrait à l'acétate d'éthyle puis la phase organique est lavée à l'aide d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium, et à l'eau.

Après séchage sur sulfate de magnésium, la solution d'acétate d'éthyle est concentrée, puis déposée sur une colonne de chromatographie de gel de silice et le produit attendu élué au mélange hexane-acétate d'éthyle (8-2). Après concentration des phases éluantes on obtient 2,6g de (méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzaldéhyde N,N-diméthylhydrazone de point de fusion: 122°C.

Le spectre <sup>1</sup>H R.M.N correspond à la structure attendue.

c) Préparation du (méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzaldéhyde.

Un mélange agité de 1,85g d'hydrazone obtenue ci-dessus en (b), de 2,8cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de glyoxal 6,2 M et de 5 gouttes d'acide chlorhydrique concentré dans 100cm<sup>3</sup> de toluène est porté à une température de 60°C. La transformation de l'hydrazone est suivie en chromatographie couche mince. Lorsque le produit de départ est entièrement transformé, le milieu réactionnel est lavé à l'eau et la phase toluénique est séchée sur sulfate de magnésium. On obtient, après évaporation du toluène sous pression réduite, 1,26g de (méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzaldéhyde sous forme d'un liquide visqueux dont le spectre de <sup>1</sup>H R.M.N correspond à la structure attendue.

#### EXEMPLE IV

Préparation du (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzaldéhyde.

Composé de formule IV dans laquelle A = -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, R' et R'' = oxo et R'<sub>7</sub> = H

A un mélange de 14,7g (0,078 mole) de tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthalène et de 16,3g (0,077 mole) de chlorure d'acide obtenu à l'exemple IIIa dans 500cm<sup>3</sup> de dichloro-1,2 éthane anhydre, on ajoute sous agitation à une température inférieure à 5°C, 15,6g (0,117 mole) de chlorure d'aluminium par petites portions. L'agitation est poursuivie pendant 30mn à 5°C puis deux heures à température ordinaire, temps au bout duquel la réaction est terminée. Le mélange réactionnel de couleur rouge intense est alors versé sur de la glace et la phase organique est décantée, puis séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation du dichloro-1,2 éthane sous pression réduite, le produit obtenu est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est alors lavée à l'aide d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium puis à l'eau et ensuite séchée sur sulfate de magnésium.

Après évaporation de l'acétate d'éthyle sous pression réduite, puis purification par chromatographie de gel de silice on obtient 9,25g de (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzaldéhyde N,N-diméthylhydrazone sous forme de cristaux de point de fusion:119°C.

A une solution de 6,8g de l'hydrazone obtenue dans 250cm<sup>3</sup> de toluène on ajoute 13,5cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de glyoxal 6,2 M et 2cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange est alors porté pendant 4 heures à 60°C, puis à la température ordinaire et lavé avec 200cm<sup>3</sup> d'eau. La phase toluénique est ensuite décantée, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite.

On obtient 5,5g de (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzaldéhyde sous forme d'une poudre jaune de point de fusion: 127-130°C.

Le spectre <sup>1</sup>H R.M.N correspond à la structure attendue.

#### EXEMPLE V

Synthèse du (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzoate de méthyle.

Composé de formule IV dans laquelle A = CH<sub>3</sub>-CH<, R' et R'' = oxo et R'<sub>7</sub> = -OCH<sub>3</sub>.

A une suspension agitée à température ambiante de 5g (0,027 mole) de pentaméthyl-1,1,2,3,3 indane et de 5g (0,025 mole) du chlorure de l'acide méthoxy carbonyl-4 benzoïque dans 100cm<sup>3</sup> de dichloro-1,2 éthane anhydre on ajoute par petites portions 6g de chlorure d'aluminium en poudre de manière à maintenir la température inférieure à 35°C.

L'agitation est maintenue pendant 1 heure jusqu'à disparition totale du produit de départ puis le milieu réactionnel est versé sur 150cm<sup>3</sup> d'eau glacée et extrait au dichlorométhane.

La phase organique est lavée avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium, puis à l'eau,

séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite.

Par purification par chromatographie sur gel de silice (éluant hexane/acétate d'éthyle 9:1) on obtient 6,5g de (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzoate de méthyle de point de fusion: 146-147°C (après recristallisation dans l'hexane).

Analyse élémentaire:  $C_{23}H_{26}O_3$

Calculé: C: 78,82 H: 7,48 O: 13,70

Trouvé: 78,74 7,52 13,80

#### EXEMPLE VI

Synthèse de l'acide (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzoïque.

Composé de formule IV dans laquelle  $A = CH_3-CH<$ ,  $R'$  et  $R'' = \text{oxo}$  et  $R'_7 = -OH$ .

Une suspension de 4,9g de (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzoate de méthyle obtenu à l'exemple V dans 200cm<sup>3</sup> d'alcool éthylique et 75cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de potasse 6N est portée à 40°C pendant environ 3 heures jusqu'à disparition totale du produit de départ. Après évaporation de l'alcool sous pression réduite, la phase aqueuse est diluée avec 500cm<sup>3</sup> d'eau, refroidie à 0°C et acidifiée à l'acide chlorhydrique concentré. Le précipité obtenu est filtré, séché et recristallisé dans un mélange toluène-hexane. On récupère ainsi 3,9g d'une poudre blanche de point de fusion: 164-165°C.

Le spectre <sup>1</sup>H R.M.N 80 MHz est conforme à la structure de l'acide (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzoïque.

Analyse élémentaire:  $C_{22}H_{24}O_3$

Calculé: C: 78,54 H: 7,19 O: 14,27

Trouvé: 78,40 7,23 14,21

#### EXEMPLE VII

Synthèse du N-éthyl (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzamide

Composé de formule IV dans laquelle  $A = CH_3-CH<$ ,  $R'$  et  $R'' = \text{oxo}$  et  $R'_7 = -NHC_2H_5$ .

A une solution de 2,6g d'acide (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzoïque obtenu à l'exemple VI dans 100cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre on ajoute 2,5g de N,N'-carbonyldiimidazole. Après l'addition, on maintient l'agitation pendant 3 heures puis on refroidit le milieu réactionnel à 0°C et on ajoute 2,5cm<sup>3</sup> d'éthylamine anhydre. On maintient l'agitation pendant 2 heures à température ambiante puis la solution est versée sur 200cm<sup>3</sup> d'eau. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane et les phases organiques sont rassemblées, lavées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite.

L'huile ainsi obtenue cristallise dans l'éther diisopropylique pour conduire à 1,9g du N-éthyl (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzamide de point de fusion: 132-133°C.

Analyse élémentaire:  $C_{24}H_{29}NO_2$

Calculé: C: 79,30 H: 8,04 N: 3,85 O: 8,80

Trouvé: 79,08 8,06 3,92 8,74

#### EXEMPLE VIII

Synthèse du (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5)-1 (hydroxyméthyl-4 phényl)-1 méthanol.

Composé de formule II dans laquelle  $A = CH_3-CH<$ ,  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = CH_3$ ,  $R' = OH$ ,  $R'' = H$  et  $R = -CH_2OH$ .

A une suspension de 3,3g d'hydruure de lithium aluminium dans 200cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane anhydre maintenue à 0°C on ajoute goutte à goutte une solution de 10g de (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzoate de méthyle obtenu à l'exemple V dans 100cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Après la fin de l'addition, on maintient l'agitation du milieu réactionnel, à température ambiante, pendant environ 3 heures jusqu'à disparition totale du produit de départ et des intermédiaires de réduction. Après addition de 50cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle pour détruire l'excès d'hydruure, la solution est versée sur 200cm<sup>3</sup> d'eau, acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 3N et extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. On récupère 4,1g de (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) (hydroxyméthyl-4 phényl)-1 méthanol qui cristallise dans l'hexane sous forme d'une poudre blanche de point de fusion: 107-108°C et dont le spectre <sup>1</sup>H.R.M.N 80 MHz est conforme à la structure attendue.

#### EXEMPLE IX

Synthèse du (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzaldéhyde.

Composé de formule IV dans laquelle  $A = CH_3-CH<$ ,  $R'$  et  $R'' = \text{oxo}$  et  $R'_7 = H$ .

A une solution de 2g (0,0062 mole) de (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) (hydroxyméthyl-4 phényl)-1 méthanol obtenu à l'exemple VIII dans 100cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre on ajoute 3,4g de chlorochromate de pyridinium.

L'agitation est maintenue pendant environ 3 heures jusqu'à disparition totale du produit de départ puis, après addition de 200cm<sup>3</sup> de dichlorométhane et de 20g environ de silice, la solution est filtrée, lavée avec une

solution de chlorure d'ammonium et à l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Après cristallisation dans un mélange hexane-éther diisopropylique, on obtient 1,2g d'une poudre blanche de point de fusion: 114-115°C dont le spectre  $^1\text{H}$  R.M.N 80 MHz est conforme à la structure attendue.

- 5 Analyse élémentaire:  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_2$   
 Calculé: C: 82,46 H: 7,55 O: 9,99  
 Trouvé: 82,31 7,56 10,02.

#### EXEMPLE X

10

##### Synthèse du (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) hydroxyméthyl-4 benzoate de méthyle

Composé de formule IV dans laquelle  $\text{A} = \text{CH}_3\text{-CH}$ ,  $\text{R}' = \text{OH}$ ,  $\text{R}'' = \text{H}$  et  $\text{R}'_7 = \text{-OCH}_3$ .

- A une suspension de 2g du (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzoate de méthyle obtenu à l'exemple V dans 100cm<sup>3</sup> de méthanol on ajoute par petites portions 0,7g de borohydrure de sodium en maintenant la température inférieure à 30°C. On maintient l'agitation à température ambiante pendant environ 3 heures jusqu'à disparition totale du produit de départ. Le mélange réactionnel est hydrolysé avec 100cm<sup>3</sup> d'eau et acidifié avec une solution d'acide chlorhydrique 3N. Après évaporation sous pression réduite du méthanol, le produit attendu est extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées, séchées et concentrées sous pression réduite. On récupère 1,7g d'une poudre blanche dont le spectre  $^1\text{H}$  80 MHz correspond à la structure du (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) hydroxyméthyl-4 benzoate de méthyle. Par recristallisation d'un échantillon dans l'hexane on obtient des paillettes blanches de point de fusion: 126-127°C.

- 20 Analyse élémentaire:  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_3$   
 Calculé: C: 78,37 H: 8,00 O: 13,62  
 Trouvé: 78,33 7,93 13,71

#### EXEMPLE XI

##### Synthèse de l'acide (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) hydroxyméthyl-4 benzoïque.

- 30 Composé de formule IV dans laquelle  $\text{A} = \text{CH}_3\text{-CH}$ ,  $\text{R}' = \text{OH}$ ,  $\text{R}'' = \text{H}$  et  $\text{R}'_7 = \text{-OH}$ .

- Une suspension de 1g de (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) hydroxyméthyl-4 benzoate de méthyle obtenu à l'exemple X, dans un mélange de 100cm<sup>3</sup> d'alcool éthylique et de 30cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de potasse 6N, est chauffée à 40°C pendant environ 1 heure jusqu'à disparition totale du produit de départ. L'alcool est évaporé sous pression réduite puis la phase aqueuse est diluée avec 300cm<sup>3</sup> d'eau. Après avoir refroidi à 0°C et acidifié à l'aide d'acide chlorhydrique 3N, le précipité obtenu est filtré, séché et recristallisé dans un mélange toluène-hexane. On récupère 600mg d'une poudre blanche de point de fusion: 187-188°C.

- 35 Le spectre  $^1\text{H}$  R.M.N 80 MHz est conforme à la structure de l'acide (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) hydroxyméthyl-4 benzoïque.

- 40 Analyse élémentaire:  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_3$   
 Calculé: C: 78,07 H: 7,74 O: 14,18  
 Trouvé: 77,87 7,67 14,31

#### EXEMPLE XII

- 45 Acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) hydroxyméthyl-4 benzoïque

Composé de formule IV dans laquelle  $\text{A} = \text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$ ,  $\text{R}' = \text{OH}$ ,  $\text{R}'' = \text{H}$  et  $\text{R}'_7 = \text{-OH}$ .

- A une solution agitée à température ambiante de 0,5g de l'acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzoïque obtenu à l'exemple II, dans 50cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute goutte à goutte par petites portions 0,25g de borohydrure de sodium. L'agitation est maintenue pendant environ 1 heure jusqu'à disparition totale du produit de départ. Le milieu réactionnel est alors hydrolysé avec 100cm<sup>3</sup> d'eau puis acidifié avec de l'acide chlorhydrique concentré.

- 50 Après évaporation sous pression réduite du méthanol la phase aqueuse est diluée avec 50cm<sup>3</sup> d'eau et extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Par recristallisation dans un mélange toluène-hexane on récupère 200mg d'une poudre blanche de point de fusion: 177-178°C, dont le spectre  $^1\text{H}$  R.M.N 80 MHz correspond à la structure de l'acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) hydroxyméthyl-4 benzoïque.

- 55 Analyse élémentaire:  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_3$   
 Calculé: C: 78,07 H: 7,74 O: 14,18  
 Trouvé: 78,00 7,76 14,23

60

#### EXEMPLE XIII

##### Préparation du trans (méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 cinnamate d'éthyle

- 65 Composé de formule III dans laquelle:  $\text{A} = \text{-(CH}_2\text{)}_2\text{-}$ ,  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_3 = \text{-CH}_2\text{-}$ ,  $\text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{R}_5 = \text{R}_6 = \text{H}$ ,  $\text{R}'$  et  $\text{R}'' = \text{oxo}$  et  $\text{R} = \text{-CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ .



A une solution agitée à la température ordinaire de 1,83cm<sup>3</sup> (9 mmoles) de triéthylphosphono acétate dans 75cm<sup>3</sup> de T.H.F anhydre, on ajoute par petites fractions 0,45g d'hydru de sodium. On ajoute ensuite, à l'abri de la lumière, une solution de 1,7g (6 mmoles) de (méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzaldéhyde, obtenu à l'exemple III, dans 10cm<sup>3</sup> de T.H.F. L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. A la fin de la réaction, le mélange est versé sur de la glace puis extrait trois fois avec 100cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution saturée de chlorure d'ammonium puis à l'eau et enfin séchées sur sulfate de magnésium. L'acétate d'éthyle est rectifié sous pression réduite et le produit attendu cristallise par agitation dans l'hexane.

On obtient ainsi 1,5g de trans (méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 cinnamate d'éthyle sous forme de cristaux blancs de point de fusion: 92°C.

La spectre <sup>1</sup>H R.M.N correspond à la structure attendue.

#### EXEMPLE XIV

Préparation de l'acide trans (méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 cinnamique.

Composé de formule III dans laquelle: A = -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, R<sub>1</sub> et R<sub>3</sub> = -CH<sub>2</sub>-, R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = R<sub>6</sub> = H, R' et R'' = oxo et R = -CO<sub>2</sub>H.

Une suspension agitée, à l'abri de la lumière, de 1,3g de trans (méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 cinnamate d'éthyle obtenu à l'exemple XIII dans 50cm<sup>3</sup> d'éthanol et 50cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de potasse 6N est porté pendant environ une heure à une température de 50°C. Après évaporation de l'éthanol sous pression réduite, la phase aqueuse est acidifiée à température ordinaire et sous agitation, par addition d'acide chlorhydrique. Le précipité formé est alors essoré, séché puis, recristallisé dans un mélange toluène-hexane. On obtient 0,750g d'acide trans (méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 cinnamique sous forme de cristaux blancs de point de fusion: 189°C.

Le spectre de <sup>1</sup>H R.M.N correspond à la structure attendue.

Analyse élémentaire: C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>

Calculé: C: 79,22 H: 5,70 O: 15,08

Trouvé: 79,20 5,75 15,11

#### EXEMPLE XV

Préparation du trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 cinnamate d'éthyle.

Composé de formule V dans laquelle A = -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, R<sub>6</sub> = H, R' et R'' = oxo et R' = -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.

A une solution de 4,8cm<sup>3</sup> (24,3 mmoles) de triéthylphosphonoacétate dans 150cm<sup>3</sup> de T.H.F. anhydre, on ajoute par petites fractions 1,17g (24 mmoles) d'hydru de sodium. A ce mélange, agité à la température ordinaire et à l'abri de la lumière, on introduit goutte à goutte une solution de 5,2g (16,2 mmoles) de (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzaldéhyde obtenu à l'exemple IV dans 50cm<sup>3</sup> de T.H.F anhydre. L'agitation est maintenue à l'abri de la lumière jusqu'à transformation totale du produit de départ. Le milieu réactionnel est ensuite versé sur une solution aqueuse de chlorure d'ammonium et le mélange est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée à l'eau et séchée sur

Il est ensuite essoré puis recristallisé dans un mélange toluène-hexane.

On isole ainsi 3g de trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 cinnamate d'éthyle sous forme de cristaux blancs de point de fusion: 97°C. Par passage du filtrat sur colonne de chromatographie de gel de silice et élution de produit attendu au mélange hexane-acétate d'éthyle 1g de produit pur supplémentaire est obtenu.

Analyse élémentaire: C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>

Calculé: C: 79,96 H: 7,74 O: 12,29

Trouvé: 80,01 7,77 12,20

#### EXEMPLE XVI

Préparation de l'acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 cinnamique.

Composé de formule V dans laquelle: A = -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, R<sub>6</sub> = H, R' et R'' = oxo et R' = -OH.

Une suspension de 3g de trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 cinnamate d'éthyle obtenu à l'exemple XV dans un mélange de 100cm<sup>3</sup> d'éthanol et 100cm<sup>3</sup> de potasse aqueuse 6N est agitée à 50°C, à l'abri de la lumière pendant deux heures. L'éthanol est ensuite éliminé par évaporation sous vide et la phase aqueuse résiduelle est acidifiée par addition d'acide chlorhydrique concentré. Après 30mn d'agitation, le précipité formé est essoré, séché, puis solubilisé dans le minimum de chlorure de méthylène et déposé sur une colonne de chromatographie de gel de silice. Le produit attendu est élué au mélange hexane-dichlorométhane (1-1).

Après évaporation de l'éluant on obtient l'acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 cinnamique sous forme de cristaux blancs de point de fusion: 232°C.

Analyse élémentaire: C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>

Calculé: C: 79,53 H: 7,23 O: 13,24

Trouvé: 79,29 7,21 13,05

EXEMPLE XVII

Préparation du trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 -méthyl cinnamate d'éthyle.

5 Composé de formule V dans laquelle:  $A = -(CH_2)_2-$ ,  $R_6 = -CH_3$ ,  $R'$  et  $R'' = \text{oxo}$  et  $R'_7 = -OC_2H_5$ .

A une solution de 1,95g (8,2 mmoles) de triéthylphosphono-2 propionate dans 100cm<sup>3</sup> de T.H.F anhydre, on ajoute sous agitation, par petites portions 0,44g (9 mmoles) d'hydrure de sodium. Après 30mn, on ajoute alors, à l'abri de la lumière, une solution de 1,75g (5,5 mmoles) de alors, à l'abri de la lumière, une solution de 1,75g (5,5 mmoles) de (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzaldéhyde obtenu à 10 l'exemple IV, dans 20cm<sup>3</sup> de T.H.F.

Après 3 heures d'agitation le mélange réactionnel est versé sur de l'eau glacée et la solution obtenue est extraite trois fois à l'aide de 50cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec 100cm<sup>3</sup> d'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le produit attendu est purifié par passage sur colonne de gel de silice par élution au mélange hexane-acétate d'éthyle (95-5).

15 Après évaporation de l'éluant sous pression réduite, le trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnamate d'éthyle est isolé sous forme de cristaux blancs de point de fusion: 106°C.

Analyse élémentaire:  $C_{27}H_{32}O_3$

Calculé: C: 80,16 H: 7,97 O: 11,87

Trouvé: 80,24 7,98 11,68

20

EXEMPLE XVIII

Préparation de l'acide dans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnamique.

25 Composé de formule V dans laquelle:  $A = -(CH_2)_2-$ ,  $R_6 = -CH_3$ ,  $R'$  et  $R'' = \text{oxo}$  et  $R'_7 = -OH$ .

Une suspension de 2,75 g de trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnamate d'éthyle obtenu à l'exemple XVII est agitée pendant 2 heures dans un mélange de 100cm<sup>3</sup> d'éthanol et 25cm<sup>3</sup> de potasse aqueuse 6N à environ 40°C. Après évaporation de l'éthanol sous pression réduite, le résidu est repris avec 200cm<sup>3</sup> d'eau et acidifié avec de l'acide chlorhydrique concentré. L'acide attendu est filtré, lavé et séché. Par recristallisation dans un mélange toluène-hexane on récupère 1,9g d'acide dans 30 (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnamique de point de fusion: 205-206°C.

Analyse élémentaire:  $C_{25}H_{26}O_3$

Calculé: C: 79,75 H: 7,50 O: 12,75

Trouvé: 79,25 7,52 12,39

35

EXEMPLE XIX

Préparation du (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnamate d'éthyle.

30 Composé de formule V dans laquelle:  $A = CH_3-CH<$ ,  $R_6 = -CH_3$ ,  $R'$  et  $R'' = \text{oxo}$  et  $R'_7 = -OC_2H_5$ .

A une solution de 1,5cm<sup>3</sup> de triéthyl phosphono-2 propionate dans 100cm<sup>3</sup> de T.H.F anhydre on ajoute par petites portions 0,4g d'hydrure de sodium. L'agitation est maintenue pendant environ 1 heure, puis à l'abri de la lumière, on ajoute quelques gouttes d'éther couronne et une solution de 1,4g de (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzaldéhyde obtenu à l'exemple IX en solution dans 25cm<sup>3</sup> de tétrahydrofur anhydre. A la fin de l'addition l'agitation est maintenue pendant 2 heures, puis le milieu réactionnel est versé 45 sur une solution saturée de chlorure d'ammonium et extrait à l'acétate d'éthyle.

Les phases organiques sont lavées, séchées et concentrées sous pression réduite. Par cristallisation dans l'hexane on récupère 1,1g de (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnamate d'éthyle sous forme de poudre blanche de point de fusion: 89-90°C dont le spectre <sup>1</sup>H 80 MHz est conforme à la structure attendue.

50 Analyse élémentaire:  $C_{27}H_{32}O_3$

Calculé: C: 80,16 H: 7,97 O: 11,87

trouvé: 79,70 8,08 11,75

55

EXEMPLE XX

Préparation de l'acide trans (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnamique.

Composé de formule V dans laquelle:  $A = CH_3-CH<$ ,  $R_6 = -CH_3$ ,  $R'$  et  $R'' = \text{oxo}$  et  $R'_7 = -OH$ .

Une suspension de 0,9g de (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnamate d'éthyle obtenu à l'exemple XIX est agitée pendant environ 1 heure dans un mélange de 100cm<sup>3</sup> d'éthanol et 30cm<sup>3</sup> de potasse aqueuse 6N à une température comprise entre 40 et 50°C. Après évaporation de l'éthanol sous pression réduite, la résidu est repris avec 500cm<sup>3</sup> d'eau et acidifié avec de l'acide chlorhydrique 3N. L'acide attendu précipite. Il est filtré, lavé et séché.

60 Par recristallisation dans un mélange toluène-hexane on récupère 600mg d'une poudre blanche de point de fusion: 171-172°C, dont le spectre <sup>1</sup>H 80 MHz correspond à la structure de l'acide trans (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnamique.

65

Analyse élémentaire:  $C_{25}H_{28}O_3$   
 Calculé: C: 79,75 H: 7,50 O: 12,75  
 Trouvé: 79,10 7,54 12,60

### EXEMPLE XXI

Préparation du trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) hydroxyméthyl-4 cinnamate d'éthyle.  
 Composé de formule V dans laquelle:  $A = -(CH_2)_2-$ ,  $R_6 = H$ ,  $R' = OH$ ,  $R'' = H$  et  $R'_7 = -OC_2H_5$ .

#### 1) Préparation du formyl-4 cinnamate d'éthyle

##### (a) mono N,N-diméthylhydrazino téraphthalaldéhyde.

A une solution de 75g de téraphthalaldéhyde dans 800cm<sup>3</sup> de T.H.F anhydre on ajoute goutte à goutte une solution de 42cm<sup>3</sup> de N,N-diméthylhydrazine dans 50cm<sup>3</sup> de T.H.F de manière à maintenir la température du milieu réactionnel inférieure à 30°C. A la fin de l'addition on maintient l'agitation pendant 2 heures jusqu'à disparition totale du téraphthalaldéhyde de départ. Après évaporation du T.H.F. et cristallisation du produit dans l'heptane on récupère 93g de mono N,N-diméthylhydrazinotéraphthalaldéhyde contenant un peu de di N,N-diméthyl = hydrazinotéraphthalaldéhyde. Le produit obtenu est utilisé tel quel pour la suite de la réaction.

##### (b) (N,N-diméthylhydrazino) formyl-4 cinnamate d'éthyle.

A une solution de 23cm<sup>3</sup> de triéthyl phosphonoacétate dans 400cm<sup>3</sup> de T.H.F, on ajoute par petites portions 6g d'hydrure de sodium.

A la fin de l'addition on maintient l'agitation pendant 2 heures puis on ajoute, à l'abri de la lumière, 10g de mono N,N-diméthylhydrazino téraphthalaldéhyde obtenu ci-dessus, en solution dans 100cm<sup>3</sup> de T.H.F de manière à maintenir la température inférieure à 30°C. A la fin de l'addition, l'agitation est maintenue pendant environ 1 heure jusqu'à disparition totale de l'aldéhyde de départ. Le milieu réactionnel est versé sur une solution de chlorure d'ammonium et extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. On récupère 10g d'une huile dont le spectre <sup>1</sup>H R.M.N 80 MHz correspond à la structure attendue et qui est utilisée sous forme brute pour la réaction suivante.

##### (c) Formyl-4 cinnamate d'éthyle

A une solution de 10g de N,N-diméthylhydrazino formyl-4 cinnamate d'éthyle obtenu ci-dessus dans 150cm<sup>3</sup> de toluène on ajoute 28cm<sup>3</sup> de glyoxal aqueux (6,2M) et environ 1cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré. La solution est portée à 70°C pendant environ 2 heures jusqu'à disparition du produit de départ. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite.

Après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant: hexane-acétate d'éthyle 8-2) on récupère 4g de formyl-4 cinnamate d'éthyle sous forme d'une huile dont le spectre <sup>1</sup>H R.M.N 80 MHz correspond à la structure attendue.

#### 2) Préparation du trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) hydroxyméthyl-4 cinnamate d'éthyle.

On ajoute une solution de 5,2g (0,0195 mole) de tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 bromo-2 naphthalène dans 50cm<sup>3</sup> de T.H.F anhydre à 550mg de magnésium, en maintenant le reflux jusqu'à disparition du magnésium. Le milieu réactionnel est alors refroidi à 0°C et on ajoute goutte à goutte une solution de 1,9g de formyl-4 cinnamate d'éthyle obtenu ci-dessus dans 20cm<sup>3</sup> de T.H.F. A la fin de l'addition le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 1h30 à température ambiante. On verse le mélange réactionnel sur 200cm<sup>3</sup> d'une solution de chlorure d'ammonium puis extrait à l'éther. On lave la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium puis concentre sous pression réduite. Le produit attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant: heptane-acétate d'éthyle 9-1) et on récupère 1,1g d'une huile dont le spectre <sup>1</sup>H R.M.N 80 MHz correspond à la structure du trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) hydroxyméthyl-4 cinnamate d'éthyle.

### EXEMPLE XXII

Préparation de l'acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) hydroxyméthyl-4 cinnamique.

Composé de formule V dans laquelle:  $A = -(CH_2)_2-$ ,  $R_6 = H$ ,  $R' = OH$ ,  $R'' = H$  et  $R'_7 = -OH$ .

Une solution de 1,1g de trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) hydroxyméthyl-4 cinnamate d'éthyle obtenu à l'exemple XXI est chauffée à 40°C dans un mélange de 100cm<sup>3</sup> d'alcool éthylique et 75cm<sup>3</sup> de potasse aqueuse 6N jusqu'à disparition du produit de départ. L'éthanol est évaporé sous pression réduite et le résidu est repris avec 300cm<sup>3</sup> d'eau. Le mélange est refroidi à 0°C et acidifié par une solution d'acide chlorhydrique 3N. Le produit attendu est filtré, lavé et séché.

Par recristallisation dans un mélange toluène-hexane on récupère 800mg d'acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) hydroxyméthyl-4 cinnamique de point de fusion: 199-200°C.

Analyse élémentaire:  $C_{24}H_{28}O_3$

Calculé: C: 79,09 H: 7,74 O: 13,17

Trouvé: 79,09 7,67 12,98

EXEMPLE XXIII

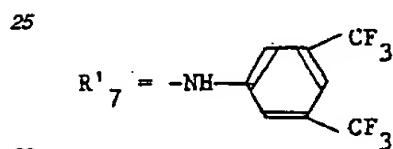
Préparation du (hydroxy-2 éthyl)-4' pipérazino (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzamide.

- 5 Composé de formule IV dans laquelle:  $A = -(CH_2)_2-$   $R'$  et  $R'' = \text{oxo}$  et  $R'_7 = -\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{N} \end{array} -CH_2-CH_2-OH$ .
- A une solution de 3g de l'acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzoïque de l'exemple II dans 150cm<sup>3</sup> de dichlorométhane anhydre on ajoute 2,9g de N,N'-carbonyldiimidazole. Après addition on maintient l'agitation pendant 3 heures puis on ajoute goutte à goutte 1,75g d'hydroxy-2 éthyl pipérazine et on maintient l'agitation encore pendant 2 heures jusqu'à disparition en C.C.M de l'acide de départ.
- 10 Le mélange réactionnel est versé sur 200cm<sup>3</sup> d'eau, extrait avec 3x100cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Par purification sur gel de silice (éluant: acétate d'éthyle-méthanol 8-2) on récupère 2,2g d'(hydroxy-2 éthyl)-4' pipérazino (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzamide qui cristallise dans un mélange toluène-hexane et dont le point de fusion est de: 118°C.
- 15 Analyse élémentaire:  $C_{26}H_{36}N_2O_3$   
Calculé: C: 74,96 H: 8,09 N: 6,25 O: 10,70  
Trouvé: 74,47 8,17 6,21 11,07

EXEMPLE XXIV

- 20 Préparation du N-(di-trifluorométhyl-3,5 phényl-1) (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzamide.

Composé de formule IV dans laquelle:  $A = -(CH_2)_2-$   $R'$  et  $R'' = \text{oxo}$  et



- A une suspension de 1g de l'acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzoïque de l'exemple II dans 75cm<sup>3</sup> de diéthoxyde anhydre on ajoute goutte à goutte 0,8cm<sup>3</sup> de dicyclohexylamine en solution dans 10cm<sup>3</sup> de diéthoxyde. On maintient l'agitation pendant 2 heures puis on filtre le précipité obtenu. On récupère 1,5g d'une poudre blanche qui est mise en solution dans 75cm<sup>3</sup> de dichloro-1,2 éthane anhydre. On additionne goutte à goutte une solution de 0,3cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyle dans 10cm<sup>3</sup> de dichloro-1,2 éthane. A la fin de l'addition on maintient l'agitation pendant une nuit à température ambiante. Le mélange réactionnel est filtré et concentré sous pression réduite. On récupère environ 1g d'une huile jaune qui correspond au chlorure de l'acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzoïque.
- 40 A une solution de 1g de chlorure d'acide obtenu précédemment dans 75cm<sup>3</sup> de dichloro-1,2 éthane on additionne goutte à goutte une solution de 0,7g de bis trifluorométhyl-3,5 aniline dans 10cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. A la fin de l'addition le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 2 heures puis il est versé sur 200cm<sup>3</sup> d'eau et extrait au dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium puis avec de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'hexane et filtré. On récupère 1,2g de N-(di-trifluorométhyl-3,5 phényl-1) (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzamide dont le spectre <sup>1</sup>HRMN 80MHZ est conforme à la structure attendue et dont le point de fusion est de: 215-216°C.
- 45 Analyse élémentaire:  $C_{30}H_{27}F_6NO_2$   
Calculé: C: 65,80 H: 4,97 F: 20,82 N: 2,56  
Trouvé: 66,02 4,93 20,85 2,48
- 50

EXEMPLE XXV

Préparation du N-éthyl trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 - méthyl cinnamide.

- 55 Composé de formule V dans laquelle:  $A = -(CH_2)_2-$   $R_6 = -(CH_3)$   $R'$  et  $R'' = \text{oxo}$  et  $R'_7 = -NHC_2H_5$ .
- A une solution agitée de 3 g d'acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 -méthyl cimamique (obtenu à l'exemple XVIII dans 100 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide anhydre agitée à la température ordinaire on ajoute 2,8 g de N,N'-carbonyldiimidazole.
- 60 Le mélange est alors agité pendant trois heures à une température d'environ 50°C puis refroidi à 0°C température à laquelle on ajoute lentement 4,5 cm<sup>3</sup> d'éthylamine anhydre. Le milieu réactionnel après une heure d'agitation est abandonné une nuit à température ambiante. Versé dans 200 cm<sup>3</sup> d'eau puis extrait trois fois à l'aide de 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle.
- Les phases d'acétate d'éthyle sont rassemblées, lavées avec une solution de chlorure d'ammonium puis à l'eau et enfin séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation de l'acétate d'éthyle le produit brut obtenu est purifié par passage sur colonne de gel de silice et élué au mélange chlorure de méthylène-acétate
- 65

d'éthyle (9-1).

Après distillation de l'éluant sous pression réduite et cristallisation dans l'hexane on obtient 1,9g de N-éthyl trans/tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4  $\alpha$ -méthyl cimamide sous forme d'une poudre jaune de point de fusion: 121°C.

Analyse élémentaire :  $C_{27}H_{33}NO_2$ .

Calculé C:80,36 H:8,24 N:3,47 O:7,93

Trouvé 80,27 8,33 3,40 8,08

#### EXEMPLE XXVI

Préparation du N-éthyl (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzamide.

Composé de formule II dans laquelle  $A = -(CH_2)_2$ ,  $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = CH_3$   $R'$  et  $R'' =$  oxo et  $R = -CONH_2$ .

Dans une première étape on prépare le chlorure de l'acide N-éthyl carbamoyl-4 benzoïque en portant à ébullition une solution de 2g de cet acide dans 50cm<sup>3</sup> de chlorure de thionyle pendant 4 heures.

Le chlorure de thionyle est alors éliminé par évaporation sous vide.

Les 2,2g de chlorure d'acide brut sont directement transformés en ajoutant à ce dernier 1,76g de tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthalène dilué dans 40cm<sup>3</sup> de dichloro-1,2 éthane anhydre.

Au mélange agité à 0°C, sous atmosphère inerte, on ajoute alors 1,9g de trichlorure d'aluminium. L'agitation est maintenue à cette température pendant 3 heures puis 5 heures à température ambiante.

Le mélange réactionnel est alors versé dans 200cm<sup>3</sup> d'eau glacée puis extrait trois fois par 100cm<sup>3</sup> de dichloro éthane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec une solution aqueuse de chlorure d'aluminium puis à l'eau et enfin séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant on obtient 3,6g de produit brut. Le produit attendu est purifié par chromatographie sur gel de silice. Il est élué au mélange toluène/chlorure de méthylène/acétate d'éthyle (4-4-2) puis recristallisé dans un mélange hexane-éther isopropylique. On obtient 0,500g de N-éthyl (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzamide sous forme de cristaux blancs de point de fusion : 102°C.

Analyse élémentaire:  $C_{24}H_{29}NO_2$

Calculé: C: 79,30 H: 8,04 N: 3,85 O: 8,81

Trouvé: 79,74 7,94 3,67 8,77

#### EXEMPLES DE COMPOSITIONS

##### A. VOIE ORALE

##### Exemple 1 - Comprimé de 0,2g

- Acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 benzoïque.....	0,010g
- Amidon.....	0,115g
- Phosphate bicalcique.....	0,020g
- Silice.....	0,020g
- Lactose.....	0,030g
- Talc.....	0,010g
- Stéarate de magnésium.....	0,005g

Dans cet exemple le composé actif peut être remplacé par la même quantité d'un des composés suivants:

- Acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 cinnamique
- Acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnamique.

##### Exemple 2 - Suspension buvable en ampoules 5ml

	- Acide (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzoïque.....	0,010g
5	- Glycérine.....	0,500g
	- Sorbitol à 70%.....	0,500g
	- Saccharinate de sodium.....	0,010g
10	- Parahydroxybenzoate de méthyle.....	0,040g
	- Arôme.....	q.s
	- Eau purifiée qsp.....	5,000g

15 Dans cet exemple le composé actif peut être remplacé par la même quantité de l'acide trans (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnamique.

#### 20 B. VOIE TOPIQUE

##### Exemple 3 - Onguent

25	- (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 $\alpha$ -méthyl cinnamate d'éthyle.....	0,010g
	- Huile de vaseline fluide.....	9,100g
30	- Silice vendue par la Société DEGUSSA sous la dénomination de "Aérosil 200".....	9,100g
	- Myristate d'isopropyle qsp.....	100,000g

35 Dans cet exemple le composé actif peut être remplacé par la même quantité d'acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzoïque.

##### Exemple 4 - Crème huile-dans-l'eau anionique

40	- N-éthyl (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzamide.....	0,100g
45	- Dodécyl sulfate de sodium.....	0,800g
	- Glycérol.....	2,000g
	- Alcool stéarylique.....	20,000g
50	- Triglycérides d'acides caprique/caprylique vendus par la Société DYNAMIT NOBEL sous la dénomination de "Miglyol 812".....	20,000g
55	- Conservateurs.....	q.s
	- Eau déminéralisée qsp.....	100,000g

60 Dans cet exemple le composé actif peut être remplacé par la même quantité du composé suivant:  
- Acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 cinnamique.

##### Exemple 5 - Gel

65

- N-éthyl (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzamide.....	0,500g	5
- Hydroxypropyl cellulose vendue par la Société HERCULES sous le nom de "Klucel HF".....	2,000g	10
- Eau/éthanol (50/50) qsp.....	100,000g	

Dans cet exemple le composé actif peut être remplacé par 0,05g d'acide dans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) hydroxyméthyl-4 cinnamique ou encore par 0,1 g de N-éthyl trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphthyl-2) carbonyl-4 méthylcinnamide..

15

#### Exemple 6 - Crème anti-séborrhéique

- Stéarate de polyoxyéthylène (40 moles d'oxyde d'éthylène) vendu sous la dénomination de "Myrj 52" par la Société "ATLAS".....	4,000g	20
- Mélange d'esters laurique de sorbitol et de sorbitan, polyoxyéthyléné à 20 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous la dénomination de "Tween 20" par la Société "ATLAS".....	1,800g	25
- Mélange de mono- et distéarate de glycérol vendu sous la dénomination de "GELEOL" par la Société "GATTEFOSSE".....	4,200g	30
- Propylèneglycol.....	10,000g	35
- Butylhydroxyanisole.....	0,010g	
- Butylhydroxytoluène.....	0,020g	40
- Alcool céto-stéarylique.....	6,200g	
- Conservateurs.....	q.s	
- Perhydrosqualène.....	18,000g	45
- Mélange de triglycérides caprylique/caprique vendu sous la dénomination de "Miglyol 812" par la Société "DYNAMIT NOBEL" .....	4,000g	50
- S-carboxyméthyl cystéine.....	3,000g	
- Triéthanolamine 99%.....	2,500g	
- Acide (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) hydroxyméthyl-4 benzoïque.....	0,100g	55
- Eau qsp.....	100,000g	60

65

Exemple 7 - Crème anti-séborrhéique

5	- Stéarate de polyoxyéthylène (40 moles d'oxyde d'éthylène) vendu sous la dénomination de "Myrj 52" par la Société "ATLAS".....	4,000g
10	- Mélange d'esters laurique de sorbitol et de sorbitan, polyoxyéthyléné à 20 moles d'oxyde d'éthylène, vendu sous le nom de "Tween 20" par la	
15	Société "ATLAS".....	1,800g
20	- Mélange de mono- et distéarate de glycérol vendu sous la dénomination de "GELEOL" par la Société "GATTEFOSSE".....	4,200g
25	- Propylèneglycol.....	10,000g
	- Butylhydroxyanisole.....	0,010g
	- Butylhydroxytoluène.....	0,020g
	- Alcool cétostéarylique.....	6,200g
30	- Conservateurs.....	qsp
	- Perhydrosqualène.....	18,000g
35	- Mélange de triglycérides caprylique/caprique vendu sous la dénomination de "Miglyol 812" par la Société "DYNAMIT NOBEL".....	4,000g
40	- Amino-5 carboxy-5 thia-3 pentanoate de benzylthio-2 éthylammonium.....	3,000g
	- Acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl -4 benzoïque.....	0,500g
45	- Eau qsp.....	100,000g

Exemple 8 - Lotion pour les cheveux

50

55

60

65



- Propylèneglycol.....	20,000g	
- Ethanol.....	34,870g	
- Polyéthylèneglycol de masse moléculaire 400.	40,000g	5
- Eau.....	4,000g	
- Butylhydroxyanisole.....	0,010g	
- Butylhydroxytoluène.....	0,020g	10
- Acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) (hydroxyméthyl)-4 benzoïque.....	0,100g	
- Minoxidil.....	1,000g	15

Dans cet exemple le composé actif peut être remplacé par 0,05g de l'un des composés suivants:  
 -N-éthyl trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnamide  
 - Acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl-4 cinnamique.

20

#### Exemple 9 - Gel anti-acné

- Acide (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzoïque.....	0,100g	25
- Alcool isopropylrique.....	40,000g	
- Polymère de l'acide acrylique vendu sous la dénomination "CARBOPOL 940" par la Société "GOODRICH CHEMICAL COMPANY".....	1,000g	30
- Triéthanolamine 99%.....	0,600g	35
- Butylhydroxyanisole.....	0,010g	
- Butylhydroxytoluène.....	0,020g	
- Tioxolone.....	0,500g	40
- Propylèneglycol.....	8,000g	
- Eau purifiée qsp.....	100,000g	

45

Dans cet exemple le composé actif peut être remplacé par la même quantité de N-éthyl trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 méthyl cinnamide ou par 0,01 g d'acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 cinnamique.

50

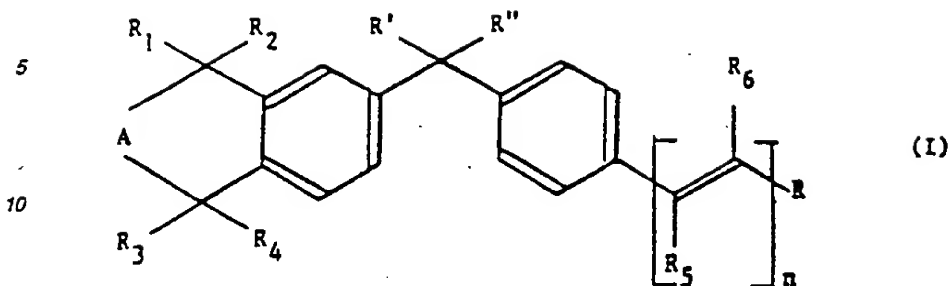
#### Revendications

1. Composés bicycliques aromatiques, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule suivante:

55

60

65



15 dans laquelle:

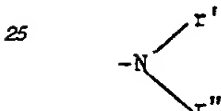
n est 0 ou 1,

R' représente un atome d'hydrogène, un radical OH, un radical alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, ou un radical acyloxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone,

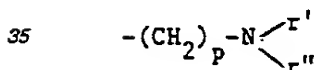
20 R'' représente un atome d'hydrogène ou un radical alkoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, ou R' et R'', pris ensemble forment un radical oxo (= O), méthano (= CH<sub>2</sub>) ou hydroxyimino (= N-OH),

R représente le radical -CH<sub>2</sub>OH ou le radical -COR<sub>7</sub>,

R<sub>7</sub> représentant un atome d'hydrogène, le radical -OR<sub>8</sub> ou le radical



30 R<sub>8</sub> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone, monohydroxyalkyle, polyhydroxyalkyle, aryle ou aralkyle éventuellement substitué(s) ou un reste d'un sucre ou encore le radical



40 p étant 1, 2 ou 3 et R' et R'' représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical monohydroxyalkyle éventuellement interrompu par un hétéroatome, un radical polyhydroxyalkyle, un radical aryle ou benzyle éventuellement substitué(s), un reste d'acide aminé ou de sucre aminé ou pris ensemble forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle,

A représente un radical méthylène ou diméthylène, substitué ou non par un radical alkyle inférieur,

45 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

R<sub>1</sub> et R<sub>3</sub> pris ensemble pouvant former un radical méthylène ou diméthylène, lorsque A représente un radical diméthylène,

R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et les sels desdits composés ainsi que leurs isomères optiques et géométriques.

50 2. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que les radicaux alkyles inférieurs et ceux ayant jusqu'à 20 atomes de carbone sont pris dans le groupe constitué par les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, tertiobutyle, éthyl-2 hexyle, isooctyle, dodécyle, hexadécyle et octadécyle.

3. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical monohydroxyalkyle est le radical hydroxy-2 éthyle, hydroxy-2 propyle ou hydroxy-2 éthoxyéthyle.

55 4. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical polyhydroxyalkyle est le radical dihydroxy-2,3 propyle, dihydroxy-1,3 propyl-2 ou le reste du pentaérythritol.

5. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical alkoxy est le radical méthoxy, isopropoxy, butoxy ou tert-butoxy.

60 6. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical aryle est un radical phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène, -OH, -NO<sub>2</sub>, un radical alkyle inférieur, un radical trifluorométhyle ou une fonction acide carboxylique.

7. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le radical aralkyle est le radical benzyle ou phénéthyle.

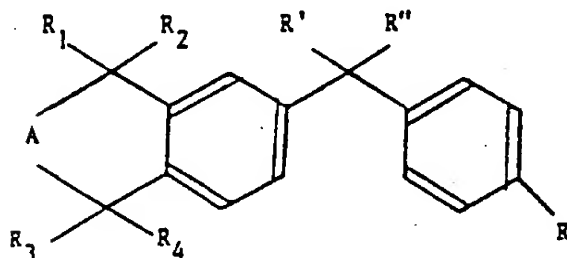
8. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le reste d'un sucre dérive du glucose, du mannose, de l'érythrose ou du galactose.

65 9. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que le reste de sucres aminés dérive de

glucosamine, de galactosamine, de mannosamine ou de méglumine.

10. Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait que les radicaux  $r'$  et  $r''$  pris ensemble forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un radical pipéridino, pipérazino, morpholino, pyrrolidino ou (hydroxy-2 éthyl)-4 pipérazino.

11. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule suivante:

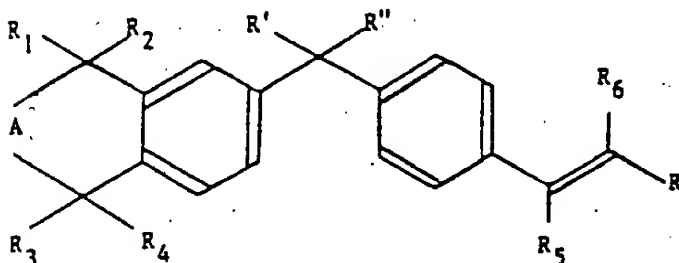


(II)

dans laquelle:

A, R,  $R_1$  à  $R_4$ ,  $R'$  et  $R''$  ont les mêmes significations que celles données à la revendication 1.

12. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule suivante:

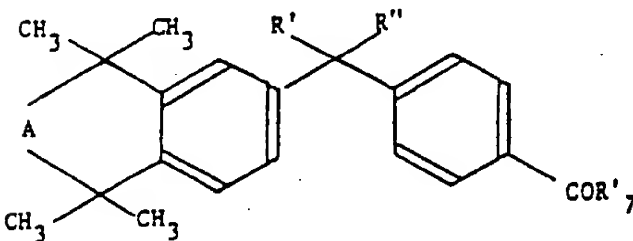


(III)

dans laquelle:

A, R,  $R_1$  à  $R_6$ ,  $R'$  et  $R''$  ont les mêmes significations que celles données à la revendication 1.

13. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule suivante:



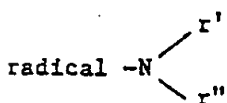
(IV)

dans laquelle:

A représente le radical  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$  ou le radical diméthylène,

$R'$  représente un radical OH et  $R''$  représente un atome d'hydrogène ou  $R'$  et  $R''$ , pris ensemble, forment un radical oxo ( $=\text{O}$ ),

et  $R'7$  représente un atome d'hydrogène, le radical  $-\text{OR}'_8$  ou le radical

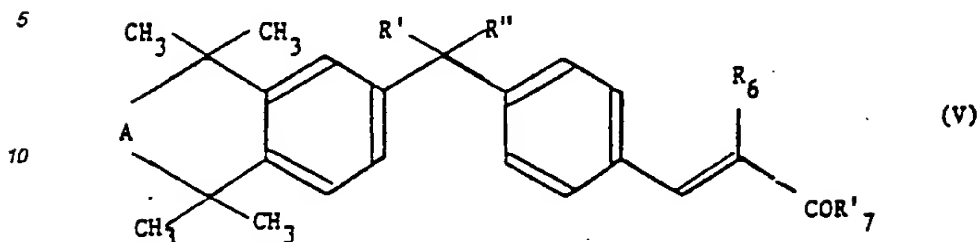


$R'_8$  représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,

$r'$  représentant un atome d'hydrogène et  $r''$  représentant un radical alkyle inférieur ou un radical phényle substitué ou  $r'$  et  $r''$  pris ensemble forment avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un radical

(hydroxy-2 éthyl)-4 pipérazino.

14. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 ou selon la revendication 11, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule suivante:

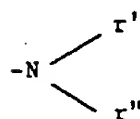


15 dans laquelle:

A représente le radical  $\text{CH}_3 - \text{CH} <$  ou le radical diméthylène,

R' représente un radical OH et R'' un atome d'hydrogène ou R' et R'', pris ensemble, forment un radical oxo (=O),

R6 représente un atome hydrogène ou un radical méthyle, et R'7 représente  $-\text{OR}'_8$  ou le radical



R'8 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur.

r' représentant un atome d'hydrogène et r'' représentant un radical alkyle inférieur,

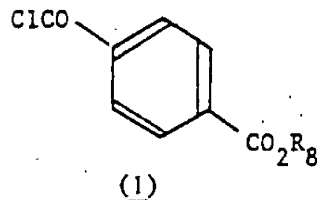
15. Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisés par le fait qu'ils sont pris dans le groupe constitué par:

- (1) le (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzoate de méthyle,
- (2) l'acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzoïque,
- (3) le (méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzaldéhyde,
- (4) le (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzaldéhyde,
- (5) le (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzoate de méthyle,
- (6) l'acide (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzoïque,
- (7) le (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzaldéhyde,
- (8) le (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5)-1 (hydroxyméthyl-4 phényl)-1 méthanol,
- (9) l'acide (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl-4 benzoïque,
- (10) l'acide (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) hydroxyméthyl-4 benzoïque,
- (11) le (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) hydroxyméthyl-4 benzoate de méthyle,
- (12) le N-éthyl (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 benzamide,
- (13) le N-éthyl (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4 benzamide,
- (14) le trans (méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 cinnamate d'éthyle,
- (15) l'acide trans (méthano-5,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 cinnamique,
- (16) le trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 cinnamate d'éthyle,
- (17) l'acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4 cinnamique,
- (18) le trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnamate d'éthyle,
- (19) l'acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnamique,
- (20) le trans (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnamate d'éthyle,
- (21) l'acide trans (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnamique,
- (22) le trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnamate d'éthyle,
- (23) l'acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnamique,
- (24) le N-éthyl trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnamide,
- (25) le N-éthyl trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnamide,
- (26) le N-éthyl trans (pentaméthyl-1,1,2,3,3 indanyl-5) carbonyl-4  $\alpha$ -méthyl cinnamide,
- (27) le trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl-4 cinnamate d'éthyle,
- (28) l'acide trans (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) hydroxyméthyl-4 cinnamique,
- (29) l'(hydroxy-2 éthyl)-4' pipérazino (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carbonyl-4

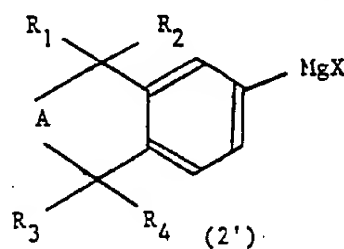
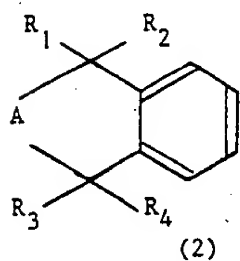
benzamide,

(30) le N-(ditrifluorométhyl-3,5 phényl-1) (tétraméthyl-5,5,8,8 tétrahydro-5,6,7,8 naphtyl-2) carboxyl-4 benzamide.

16. Procédé de préparation des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisé par le fait qu'il consiste à faire réagir en milieu solvant organique un halogénure tel qu'un chlorure d'acide correspondant à la formule suivante:

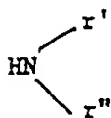


sur un composé aromatique correspondant à l'une des formule suivantes:



dans lesquels:

A, R<sub>1</sub> à R<sub>4</sub> ont les mêmes significations que celles données à la revendication 1, R<sub>8</sub> étant un radical alkyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone, et X est Br ou Cl, que l'on procède, si nécessaire à la saponification du céto-ester obtenu en céto-acide correspondant et à la transformation subséquente dudit céto-acide en amide correspondant par action d'une amine de formule:



dans laquelle:

R' et R'' ont les mêmes significations que celles données à la revendication 1, ou à la transformation subséquente dudit céto-acide en hydroxyacide ou en diol et à l'oxydation éventuelle du diol en céto-aldéhyde correspondant.

17. Procédé selon la revendication 16, caractérisé par le fait que la réaction de condensation, avec le composé aromatique (2), est effectuée en présence de chlorure d'aluminium anhydre dans du dichloro-1,2 éthane à une température comprise entre 0 et 25° C sous agitation.

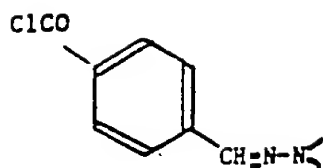
18. Procédé selon la revendication 16, caractérisé par le fait que la condensation du chlorure d'acide sur l'organo magnésien (2') est effectuée dans le THF à une température d'environ 0° C.

19. Procédé selon la revendication 16, caractérisé par le fait que la préparation de l'amide est effectuée en présence de N,N'-carbonyl diimidazole.

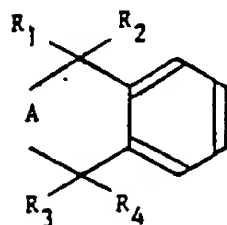
20. Procédé selon la revendication 16, caractérisé par le fait que la réduction du céto-acide en hydroxy-acide correspondant est effectuée en présence de borohydrure de sodium dans le T.H.F.

21. Procédé selon la revendication 16, caractérisé par le fait que le céto-aldéhyde est obtenu par oxydation du diol à l'aide de chlorochromate de pyridinium, ledit diol correspondant résultant d'une réaction de réduction du céto-acide en présence d'hydruure de lithium aluminium.

22. Procédé de préparation des composés de formule (1) dans laquelle n = 0 et R = CHO, caractérisé par le fait qu'il consiste à faire réagir en milieu solvant organique dans les conditions de la réaction de Friedel-Crafts un chlorure d'acide de formule suivante:

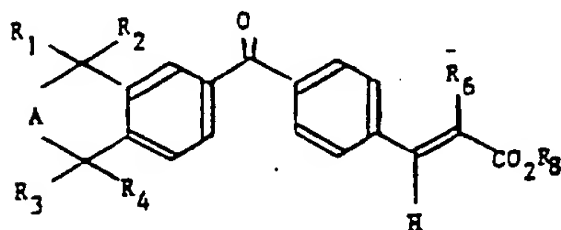


sur un composé aromatique de formule:



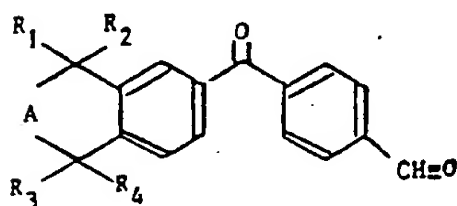
et que l'on procède ensuite à la libération de la fonction aldéhyde par échange avec le glyoxal pour conduire au céto-aldéhyde attendu.

23. Procédé de préparation des composés de formule:



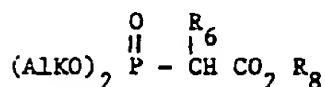
dans laquelle:

$R_1$  à  $R_4$ ,  $R_6$  et  $R_8$  ayant les mêmes significations qu'à la revendication 1, caractérisé par le fait que l'on fait réagir un céto-aldéhyde tel qu'obtenu aux revendications 16 ou 22 et ayant la formule suivante:



dans laquelle:

A et  $R_1$  à  $R_4$  ont les mêmes significations qu'à la revendication 1, avec un phosphonoacétate d'alkyle de formule:



en présence d'hydruure de sodium dans le T.H.F et que l'on soumet le céto-ester insaturé obtenu aux conditions conventionnelles de réaction permettant d'accéder aux différentes significations des radicaux de la formule (I) selon la revendication 1.

24. Médicament, caractérisé par le fait qu'il est un composé de formule (I), selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 ou obtenu selon l'une quelconque des revendications 16 à 23.

25. Médicament selon la revendication 24, caractérisé par le fait qu'il est administré à une dose

journalière d'environ 2µg/kg à 2mg/kg de poids corporel.

26. Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un véhicule approprié, pour une administration par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire, au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, ou obtenu selon l'une quelconque des revendications 16 à 23.

27. Composition selon la revendication 26, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous une forme appropriée pour une application topique ou oculaire et contient de 0,0005 à environ 5% en poids d'un composé de formule (I).

28. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 ou obtenu selon l'une quelconque des revendications 16 à 23 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement des affections dermatologiques, respiratoires ainsi qu'ophtalmologiques.

29. Composition cosmétique pour l'hygiène corporelle et capillaire, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un véhicule cosmétique approprié, au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 ou obtenu selon l'une quelconque des revendications 16 à 23.

30. Composition cosmétique selon la revendication 29, caractérisée par le fait qu'elle contient le composé de formule (I) à une concentration comprise entre 0,0005 et 2% et de préférence entre 0,01 et 1% en poids.

31. Composition selon l'une quelconque des revendications 26 ou 29, caractérisée par le fait qu'elle contient en outre au moins un additif inerte ou un additif pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actif tel qu'un agent hydratant, un agent antiséborrhéique, un agent antiacnéique, un antibiotique, un agent favorisant la repousse des cheveux, un agent anti-inflammatoire, un caroténoïde, un agent antipsoriasique, un agent de sapidité, un agent conservateur, un agent stabilisant, un agent régulateur d'humidité, un agent régulateur de pH, un agent modificateur de pression osmotique, un agent émulsionnant, un filtre UV-A ou UV-B ou un anti-oxydant.



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 87 40 1644

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. 4)
A	US-A-3 763 233 (HOULIHAN et al.) * Colonnes 7-8; exemples 2,3 *	1	C 07 C 65/36 C 07 C 65/17 C 07 C 59/86 C 07 C 59/54
A	EP-A-0 123 535 (SANKYO) * Revendication 1 *	1,24	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. 4)
			C 07 C 65/00 C 07 C 59/00
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 23-10-1987	Examineur KLAG M.J.
<div>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</div> <div>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</div> <div>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</div>			